

実験的抗酸性菌感染動物に関する 知見補遺並に治療実験 (第1報)

第 I 編 抗酸性菌感染海狸の剖検所見と 臓器内抗酸性菌定量培養との関係

金沢大学結核研究所細菌免疫部 (主任：柿下教授)

専攻生 丘 村 欽 也

Kinya Okamura

(受付 昭和28年9月12日)

Kinya Okamura : Histological studies on experimental animals infected with acid-fast bacilli, and on the animals treated with streptomycin. Part I. Relation between the autopsy observation of guinea-pigs infected with acid-fast bacilli and quantitative culture of bacilli in the organs.

目 次

緒 言

第1章 実験方法

第2章 実験成績

1) 接種菌液の生菌数

2) 「ツベルクリン」反応陽転の時期

3) 剖検時肉眼の所見

4) 臓器内生菌定量培養成績

第3章 総括及び考按

第4章 結 論

文 献

緒 言

実験的¹⁾海狸結核症の病理組織学的研究は Baumgarten¹⁾, Krause^{2) 3)}, Birkhaug⁴⁾, Herxheimer⁵⁾, H. Grün, W. Kliener⁶⁾, 小野寺⁷⁾をはじめとして多数の業績があるが、感染菌株、感染菌量、培養日数、接種方法、観察期間等種々の条件によつてその成績は必ずしも一致していない。

又実験的結核症に対するストレプトマイシン (以下 STM と略記す) の作用機序に関する研究は W. Steenken, Jr., Philip C. Pratt⁸⁾, M. I. Smith⁹⁾, M. Clark Silverthorne and Gertrude Silverman,¹⁰⁾ Baggenstoss, Feldman,

Hinshaw¹¹⁾, 岩崎¹²⁾をはじめ多数の研究が行われて来た。私は人型結核菌 H₃₇RV 株及び H₂ 株、牛型結核菌、BCG並に人型菌河上株より変異せる BOK 赤色株¹³⁾ 及び BOK 白色株¹³⁾ の6菌株を選び、之等を静脈内及び皮下に接種して夫々種々の時期に撲殺し、各臓器の病変度を追求すると同時に STM による治療実験を行い、抗結核剤の作用機序と病変部の治癒機転を明かにし、以つて結核海狸治療実験開始の好適時期を知らんとして本研究を行い、聊か知見を得たので茲に報告する次第である。

第1章 実験方法

1) 使用動物

体重260~450g. で Römer 反応陰性の海豚90頭を使用し、之を8群に分けた。

2) 使用菌株及び感染菌液の作製

使用菌株は人型結核菌 H₃₇RV 株及び H₂株、牛型結核菌、BCG, BOK 赤色株及び BOK 白色株を「グリセリン」馬鈴薯培地に継代培養し、概ね10~26日目(BOK の場合は4~6日目)の発育旺盛なる時期にその菌苔をとり、之を滅菌濾紙で水分を吸いとり、瑪瑙乳鉢にて約30分間充分に細砕し、1.0cc.の滅菌生理的食塩水に菌量1mg.を含む如く浮游液を作り、その0.1cc.を海豚の右大腿部皮下或いは V. Saphena に注射した。

一方小川培地を使用して viable unit を測定するとともに接種菌液の乾燥重量をも測定して毎実験の接種菌量を同一にするように努めた。

3) 観察方法

対 照 群	実験群	感染菌株	感染方法	感染より剖検迄の日数		
	I	H ₃₇ RV	静脈内 皮下	5	10	30
	II	H ₂	静脈内 皮下	5	10	30
	III	牛型	静脈内 皮下	5	10	30
	IV	BCG	静脈内 皮下	5	10	30
	V	BOK赤	静脈内 皮下		10	
	VI	BOK白	静脈内 皮下		10	

接種前、100倍旧ツベルクリン液0.1cc.を皮内注射し、24時間後に皮膚反応を検査し、陰性なることを確認してから接種し、接種後8日、18日、28日目に夫々「ツ」反応を検査し、その時所属淋巴腺の腫脹及び体重の消長を観察した。

8群の動物を次表の如く区分し実験に供した。

治 療 群	実験群	感染菌株	感染方法	治療方法	
	VII	H ₂	静脈内 皮下	感染5日目よりSTM 5日間注射	感染10日目よりS TM10日間注射10 日間放置 感染後30 日目剖検
群	VIII	牛型	静脈内 皮下	感染後10日 目剖検	

即ち対照群は感染後5日目、10日目、30日目に夫々撲殺剖検した。治療群は人型 H₂ 株、牛型菌感染群を選び、1%ゲラチン加生理的食塩水に溶解せる STM 40mg. を感染後5日目より5日間毎日1回背部皮下に注射し、感染後10日目に撲殺剖検せしものと、感染後10日目より10日間 STM40mg. 宛注射し、10日間放置して撲殺剖検せし2群について観察した。

剖検に際し体重、感染部位の肉眼的所見、肺、脾、肝、腎及び各淋巴腺の病変度を観察し、之等の一部をとり小川氏法¹⁴⁾により1%培地にて臓器内抗酸性菌の定量培養を行い、又之等を臓器及び接種部位の組織片を10%フォルマリン水で固定し病理組織標本を作製し、一般染色のほか菌の染色は黒田氏法¹⁵⁾を応用し、好銀線維染色は岡田氏変法鍍銀染色法を用いて検索した。

第2章 実験成績

1) 接種菌液の生菌数(第1表参照)

実験結果の正鵠を期する為実験の都度接種菌液の生菌数を測定するに、各菌の培養日数と1.0cc.中に含まれる生菌数との関係は第1表の如くであつて、培養日数の陳旧なものは生菌の減少が認められた。即ち培養日数の長かつた第I群(38日)及び第II群(32日)に於ける生菌数は比較的少く、第V群のBOK赤色株の培養33日のものは菌の発育を見ず、培養4~6日ではよく菌の発育を見た。

第1表 接種菌液

実験群	菌接種 海豚番号	株菌	培養 日数	菌量 mg./cc.	乾燥重 量 mg./cc.	生菌数 /cc.
I	No. 15~18	H ₃₇ RV	38	0.8		3×10 ⁷
	No. 32~35		26	0.6		31×10 ⁷
	No. 40~47		12	0.6		53×10 ⁷
II	No. 19~22	H ₂	32	0.6		4×10 ⁷
	No. 48~64		19	0.6		26×10 ⁷
III	No. 6~10	牛型	15	0.7		84×10 ⁷
	No. 65~80		21	0.8		110×10 ⁷
IV	No. 1~5	BCG	10	0.6		40×10 ⁷
	No. 81~90		14	0.7		70×10 ⁷
V	No. 11~14	BOK赤	33	0.6		0
	No. 36~39		6	0.6		3×10 ⁷
VI	No. 27~31	BOK白	4	0.7		13×10 ⁷

2) 「ツベルクリン」反応陽轉の時期 (2表参照)

感染後8日目, 18日目, 28日目に Römer 反応を検したところ第2表に示す結果を得た。即ち牛型菌及び BCG 感染群では最も早く陽転し, 人型菌 H₂ 及び H₃₇RV 株之に次ぎ, BOK では8日目に於ては陽性反応を呈するものは無かつた。18日目では牛型菌, BCG 感染群では全例陽性であり, 人型菌感染群では75%陽性であつた。又接種方法に依る差異について見るに全般に静脈内接種の方が稍早期に陽転する傾向があつた。

第2表 「ツベルクリン」反応成績

菌 株	「ツ」反応 mm.	8 日 目		18 日 目		28 日 目	
		静	皮	静	皮	静	皮
H ₃₇ RV	0 ~ 4	0	2	0	0	0	0
	5 ~ 9	3	3	0	1	0	0
	10 ~	2	0	2	1	2	2
H ₂	0 ~ 4	0	3	0	0	0	0
	5 ~ 9	6	4	0	0	0	0
	10 ~	2	1	4	4	4	4
牛 型	0 ~ 4	1	2	0	0	0	0
	5 ~ 9	3	5	0	0	0	0
	10 ~	4	1	4	4	4	4
B C G	0 ~ 4	0	0	0	0	0	0
	5 ~ 9	2	3	0	0	0	0
	10 ~	2	1	2	2	2	2
B O K	0 ~ 4	3	4				
	5 ~ 9	2	1				
	10 ~	0	0				

静……静脈内接種

皮……皮下接種

3) 剖検時肉眼的所見

静脈内接種群 (第3表参照)

i) 体重の消長

BCG, BOK 接種群を除く各非治療群は一般に日数と共に体重の減少が見られ, 殊に30日目には一様に著明な減少を示した。しかし BCG 接種群は稍々増加の傾向を示し, BOK 接種群では略不変であつた。

STM 治療群では H₂ 株, 牛型菌接種海狸は

共に治療5日間では特に変化は見られないが, 治療10日間では著明な増加を示し, 非治療群と大きな差異を示していた。

ii) 淋巴腺所見

鼠蹊腺及び仙骨腺は感染5日では腫脹を見ず, 10日目には極く軽度の腫脹を現し, 30日目には強度の腫脹を見るものが多かつた。

STM 治療群では淋巴腺の腫脹が著しく抑制された。

腋窩腺, 腸間膜腺は殆ど変化を見なかつた。肝門部腺は BCG, BOK 接種群を除く対照群では軽度の腫脹を見たが, STM 治療群では腫脹は殆ど見られなかつた。

iii) 肺 臓 所 見

全例とも早期より病変を認めた。結節は10日前後迄は水滴様結節又は溢血様赤色点として現れた。STM 治療群で5日間治療例では対照と差異が認められなかつた。10日間治療例では対照と比較して全例とも結節形成の抑制が見られた。

iv) 脾 臓 所 見

対照群の10日目剖検例では一般に脾臓には結節を認めず, 30日目に至れば結節を多数に認め, 重量及び容積も30日目に至り著明な増加を示した。

STM 治療群の5日間治療では, いずれも重量は0.5g. 以内に止り, 対照に比して少かつた。又10日間治療例では結節は認められず, 重量容積共に対照に比して著しく少かつた。

v) 肝 臓 所 見

BCG 接種群以外の対照群の30日目には軽度の結節を認めたが, 治療群30日目では結節を認めなかつた。

vi) 腎 臓 所 見

全例とも腎臓には病変を認めなかつた。

第 3 表 剖検時肉眼の所見（静脈内接種群）

海 豚 番 号	菌 株	体 重 g.		実 験 日 数	S 治 療 日 数 T M	局 所 病 変	淋 巴 腺						脾			肺 病 変	肝 病 変	腎 病 変
		初 体 重	終 体 重				鼠 蹊 腺	仙 骨 腺	腋 窩 腺	腸 間 膜 腺	肝 門 腺	肺 門 部 腺	重 量 g.	大 さ mm.	病 変			
42	H ₈₇ R V	380	345	5		-	-	+	-	+	+	-	0.4	23×11	-	++	-	-
43		360	350	5		-	-	-	-	-	-	-	0.4	20×10	-	++	-	-
15		390	370	10		-	+	+	-	-	+	±	0.9	28×15	-	+	-	-
16		430	420	10		-	±	-	-	-	-	-	0.8	26×15	-	±	-	-
32		450	440	10		-	±	-	-	-	-	-	0.6	27×14	-	++	-	-
34		415	415	10		-	-	-	-	-	-	-	0.5	28×13	-	+++	+	-
40		415	220	30		-	+	+	-	-	+	+	2.5	38×22	++	++	+	-
41		410	290	30		-	±	-	-	-	+	+	1.5	34×19	+	+++	+	-
56	H ₂	400	410	5		-	-	-	-	-	-	-	0.6	27×12	-	+	-	-
57		335	340	5		-	-	-	-	-	-	-	0.6	25×14	-	+	-	-
20		285	270	10		-	+	±	-	-	+	-	0.7	28×15	-	+	-	-
21		410	410	10		-	±	-	-	-	+	+	0.8	27×15	-	+++	-	-
63		340	300	30		-	+++	+	+	-	+	++	2.5	38×21	++	++	+	-
61		335	220	30		-	+++	++	+	-	+	++	2.5	38×20	++	++	+	-
58		370	360	10	5	+	+	-	-	-	-	-	0.4	21×10	-	+	-	-
59		350	360	10	5	-	±	-	-	-	-	-	0.5	25×14	-	++	-	-
62		335	335	30	10	-	+	-	-	-	-	-	0.4	25×11	-	+	-	-
64		400	455	30	10	-	+	-	-	-	-	-	0.7	27×16	-	+	-	-
73	牛 型	370	400	5		-	-	-	-	-	-	-	0.8	30×15	-	+	-	-
74		400	410	5		-	-	-	-	-	-	-	1.1	32×18	-	+	-	-
6		415	430	10		-	±	-	-	-	±	-	1.9	25×14	-	±	-	-
8		450	390	10		-	+	-	-	+	±	+	1.9	26×15	+	++	-	-
78		400	320	30		-	+++	++	-	-	+	+	2.5	37×22	+	++	+	-
79		350	220	30		-	++	+	-	-	+	++	2.4	34×23	++	+++	+	-
75		305	295	10	5	-	-	-	-	-	-	+	0.5	25×14	-	++	-	-
76		335	360	10	5	-	-	-	-	+	+	-	0.5	25×12	-	+	-	-
77		310	370	30	10	-	+	-	-	-	-	-	0.6	25×15	-	-	-	-
80		340	425	30	10	-	-	-	-	-	-	-	0.4	23×10	-	+	-	-
86	B C G	325	325	5		-	-	-	-	-	-	-	0.4	24×13	-	+	-	-
87		350	400	5		-	+	-	-	-	-	-	0.9	30×14	-	+	-	-
1		420	350	10		-	±	-	-	-	-	±	0.6	25×15	-	+	-	-
3		370	425	10		-	+	-	-	-	-	-	0.5	25×14	-	+	-	-
88		350	475	30		-	+++	+	-	-	-	+	0.9	30×15	++	++	-	-
89		400	475	30		-	++	++	-	-	-	+	0.8	30×15	++	±	-	-
12	B O K 赤	380	370	10		-	-	-	-	-	-	-	0.7	30×14	-	-	-	-
36		400	425	10		-	-	-	-	-	-	-	1.1	35×17	-	+	-	-
38		400	410	10		-	-	-	-	-	-	-	0.8	36×15	-	+	-	-
27	B O K 白	420	380	10		-	-	-	-	-	-	-	0.6	23×14	-	±	-	-
28		390	400	10		-	-	-	-	-	-	-	0.7	27×14	-	++	-	-

註：病変符号は戸田著「結核菌と B C G」156頁による。

第 4 表 剖検時肉眼の所見（皮下接種群）

海 旗 番 号	菌 株	体 重 g.		実 験 日 数	S 治 療 日 数 M	局 所 病 変	淋 巴 腺						脾			肺 病 変	肝 病 変	腎 病 変
		初 体 重	終 体 重				鼠 蹊 腺	仙 骨 腺	腋 窩 腺	腸 間 膜 腺	肝 門 腺	肺 門 部 腺	重 量 g.	大 さ mm.	病 変			
44	H ₈₇ R V	410	420	5		-	±	-	-	-	-	-	0.3	25×11	-	+	-	-
45		400	390	5		-	+	-	-	-	-	-	0.4	20×10	-	+	-	-
33		290	300	10		-	+	-	-	-	-	-	0.3	25×12	-	+	-	-
35		330	360	10		-	+	-	-	-	-	-	0.4	20×12	-	+	-	-
46		390	460	30		A	++	++	-	+	++	+	0.7	27×13	+++	++	-	-
47		400	450	30		A	++	+	-	-	++	+	1.2	32×17	++	++	+	-
48	H ₂	350	360	5		-	±	-	-	-	-	-	0.4	20×11	-	+	-	-
49		320	280	5		-	±	-	-	-	-	-	0.3	18×10	-	+	-	-
19		310	280	10		-	±	-	-	-	-	-	0.5	11×21	-	+	-	-
22		335	390	10		-	±	-	-	-	-	-	0.5	24×13	-	+	-	-
54		300	365	30		U	+++	++	-	-	++	+	1.2	32×17	++	+++	+	-
55		285	300	30		A	+++	++	-	-	+	+	1.2	30×18	++	++	+	-
50		345	240	10	5	-	+	-	-	-	-	-	0.2	20×15	-	+	-	-
51		280	240	10	5	-	+	-	-	-	-	-	0.2	17×17	-	+	-	-
52		350	410	30	10	+	+	-	-	-	-	-	0.5	24×13	-	+	-	-
53		275	400	30	10	-	+	+	-	-	-	+	0.4	22×12	-	+	-	-
65	牛 型	330	330	5		-	±	-	-	-	-	-	0.5	22×10	-	+	-	-
66		300	320	5		-	±	-	-	-	-	-	0.4	22×10	-	+	-	-
9		385	390	10		-	+	+	-	±	+	-	0.7	25×12	-	+	-	-
10		425	440	10		+	+	+	-	-	-	+	0.7	25×13	-	+	-	-
69		410	350	30		A	+++	++	-	-	+	+	1.2	32×17	+	++	+	-
70		320	300	30		A	+++	++	-	-	+	++	1.0	30×17	++	+++	+	-
67		330	300	10	5	-	+	-	-	-	-	-	0.5	20×10	-	+	-	-
68		300	330	10	5	-	±	-	-	-	-	-	0.4	22×12	-	+	-	-
71		295	370	30	10	-	±	-	-	-	-	-	0.3	20×10	-	+	-	-
72		275	380	30	10	-	±	-	-	-	-	-	0.6	25×12	-	+	-	-
81	B C G	290	280	5		-	±	-	-	-	-	+	0.5	25×12	-	+	-	-
82		350	300	5		-	++	++	-	-	-	-	0.4	21×12	-	+	-	-
4		375	380	10		-	+	+	-	+	-	-	0.3	24×12	-	+	-	-
5		410	475	10		-	+	+	-	+	-	-	0.6	30×12	-	+	-	-
83		350	450	30		-	+	+	-	-	-	-	0.6	30×13	-	+	-	-
85		330	450	30		-	+	+	-	-	-	-	0.6	30×15	-	+	-	-
37	B O K 赤	390	425	10		-	±	-	-	-	-	-	0.5	27×13	-	+	-	-
39		350	325	10		-	±	-	-	-	-	-	0.4	25×14	-	+	-	-
30	B O K 白	275	270	10		-	++	-	-	-	-	-	0.6	25×12	-	+	-	-
31		275	400	10		-	±	-	-	-	-	-	0.6	27×14	-	+	-	-

皮下接種群（第4表参照）

i) 局所所見

H₃₇RV, H₂及び牛型菌接種の非治療群30日目には接種局所に膿瘍又は潰瘍を形成したが, 10日以前では多くの場合は変化が無かった。BCG 及び BOK 接種群では硬結を作らなかった。

ii) 淋巴腺所見

所属淋巴腺は早期より軽度の腫脹を来し, 日数と共に腫脹の程度を増し, BCG 接種群以外の非治療群では30日目には大豆大又は小豆大に腫脹せるもの数個を見た。STM 治療群ではすべて半米粒大乃至米粒大の大きさに止つていた。

腋窩腺及び腸間膜腺は殆ど変化はなかった。

肝門部腺は対照群の30日目には腫脹を見たが其他では変化はなかった。

肺門部腺は肺臓所見と略平行して腫脹を見た。

iii) 肺臓所見

人型及び牛型菌では感染5日目に既に軽度の結節を生じ, 30日目には著しく多数の結節形成を認めた。BCG 接種群では感染5日目に既に軽度の結節を見たが30日目に至るも結節の増加は見なかった。BOK 接種群も水滴様式或いは赤色点様の結節の形成があつた。

STM 5日間治療例では10日目の対照群と比較するに略同様の病変度であつたが, 10日間治療例では30日目の対照群に比して著しく結節の数が少なかった。

iv) 脾臓所見

人型及び牛型菌接種群では10日目所見では結節を認め難く, 30日目には多数の結節を認め, 重量容積共に増加していた。BCG, BOK 接種群では結節も見られず重量容積も増加を見なかった。

STM 治療群では全例とも重量容積の増加なく, 結節も認めなかった。

v) 肝臓所見

人型菌及び牛型菌接種の対照群30日目には軽

度の結節形成を認めたが, STM 治療群には変化を認めなかった。BCG 及び BOK 接種群は変化を見なかった。

vi) 腎臓所見

全例とも変化を認めなかった。

4) 臓器内生菌定量培養成績

静脈内接種群（第5表参照）

i) H₃₇RV 株接種群では臓器内の生菌数最も多く, 接種後5日目にして肺, 脾, 肝より多数の集落を見た。就中脾に最も多く, 肺, 肝が之に次ぎ腎では甚だ僅少であつた。而して接種菌液の生菌数の少かつたもの程臓器内結核菌の集落数も少なかった。

ii) H₂ 株接種群にても H₃₇RV 株接種群と略同様の成績であつたが, 集落数は脾よりも肺に多い傾向が見られた。

STM 治療群では集落数は治療日数と反比例して著しい減少を示した。

iii) 牛型菌接種群では接種菌液の生菌数は人型菌接種群より多かつたにも拘らず臓器培養の集落数はそれより少なかった。しかし30日目に至れば両者間に差異なく, 肺, 脾, 肝より多数の集落を見た。

STM 治療5日間のもの是对照に比較して菌の減少は見られないが, 10日間治療後10日間放置したもの即ち感染後30日目のものでは著しい菌の減少が見られた。

iv) BCG 接種群では感染後5日目のものより最も多くの集落を証明し, 日数と共に漸次減少し, 30日目では集落を見ない培地が多かつた。

v) BOK 接種群からは集落を見なかった。

皮下接種群（第6表参照）

各群とも脾より最も多くの集落を生じ, 肺, 肝が之に次ぎ, 腎では殆ど証明せず, 一般に静脈内接種群より集落は著しく少ない。

i) H₃₇RV 株接種群感染5日目では各臓器より殆ど集落の発生を見ず, 10日目で脾, 肝より僅かに集落を見たが肺よりは見なかった。30日目に至れば, 脾, 肺, 肝より集落を証明し,

第 5 表 臓器内、菌定量培養成績（静脈内接種群）

菌海番 接種 種 別 号	菌 株	生 菌 数 /cc.	実 験 日 数	S 治 療 日 数 T M 数	肺	脾	肝	腎	註：
No. 42	H ₃₇ R V	53×10 ⁷	5		+++	+++	327	1.6	1) 培養稀釈倍数……10- ²
No. 43		〃	5		+++	+++	166	0.6	2) 培養量……0.1mg.
No. 15		3×10 ⁷	10		1.7	32	5.8	0	3) 培養日数……5週
No. 16		〃	10		2.8	6.2	0.8	0.2	4) 臓器欄数字は培地5本
No. 32		31×10 ⁷	10		+++	+++	84	0.6	生じた集落平均値とす
No. 34		〃	10		71	+++	18.6	0.5	5) +++……集落数の数へら
No. 40		53×10 ⁷	30		+++	+++	+++	12	れない程多いもの。
No. 41		〃	30		+++	+++	+++	37.2	6) 「生菌数」は接種菌液
No. 56	H ₂	26×10 ⁷	5		188	156	98	1.2	1. cc. に含まれた生菌
No. 57		〃	5		234	93	72	0.8	数である。
No. 20		4×10 ⁷	10		1.4	0.6	0.4	0	7) 実験日数……感染より
No. 21		〃	10		1.4	4.0	0.4	0	剖検迄の日数。
No. 63		26×10 ⁷	30		+++	+++	+++	8.6	
No. 61		〃	30		+++	+++	+++	1.0	
No. 58		〃	10	5	20	20.6	10.6	0	
No. 59		〃	10	5	92	6.2	4.2	0	
No. 62		〃	30	10	1.2	1	0.2	0	
No. 64		〃	30	10	0.2	3	0	0	
No. 73	牛 型	110×10 ⁷	5		15	21	9	0.5	
No. 74		〃	5		45	58	36	1.2	
No. 6		84×10 ⁷	10		0.4	1.7	6.5	0	
No. 8		〃	10		5	6	5.7	0	
No. 78		110×10 ⁷	30		+++	+++	+++	1.2	
No. 79		〃	30		+++	+++	+++	5.2	
No. 75		〃	10	5	76	47	39	0.4	
No. 76		〃	10	5	5	29	68	0.2	
No. 77		〃	30	10	0.2	0	0.2	0	
No. 80		〃	30	10	0.4	0.8	1.2	0	
No. 86	B C G	70×10 ⁷	5		42.2	61	34	5.8	
No. 87		〃	5		25.8	32.2	33.8	0	
No. 1		40×10 ⁷	10		1.4	4.8	0.2	0	
No. 3		〃	10		18	12	0	0	
No. 88		70×10 ⁷	30		0	1.4	0	0	
No. 89		〃	30		0.4	2.8	0.8	0	
No. 12	B O K 赤	0	10		0	0	0	0	
No. 36		3×10 ⁷	10		0	0	0	0	
No. 38		〃	10		0	0	0	0	
No. 27	B O K 白	13×10 ⁷	10		0	0	0	0	
No. 28		〃	10		0	0	0	0	

第 6 表 臓器内、菌定量培養成績（皮下接種群）

菌海番 接種群号	菌 株	生菌数 /cc.	実験 日数	S治療 日数 T M数	肺	脾	肝	腎	註：
No. 44	H ₃₇ R V	53×10 ⁷	5		0	0	0.2	0	1) 培養稀釈倍数……10 ⁻² 2) 培養量……0.1mg. 3) 培養日数……5週 4) 臓器欄数字は培地5本 生じた集落平均値とす 5) 卅……集落数の数へら れない程多いもの。 6) 「生菌数」は接種菌液 1.cc. に含まれた生菌 数である。 7) 実験日数……感染より 剖検迄の日数。
No. 45		〃	5		0	0	0	0	
No. 33		31×10 ⁷	10		0	2.5	0.5	0	
No. 35		〃	10		0	0	0	0	
No. 46		53×10 ⁷	30		8	43	4.2	0	
No. 47		〃	30		12	127	6	0	
No. 48	H ₂	26×10 ⁷	5		0	0	0	0	
No. 49		〃	5		0	0	0	0	
No. 19		4×10 ⁷	10		0	0	0	0	
No. 22		〃	10		0	0	0	0	
No. 54		26×10 ⁷	30		13	159	2.2	0.4	
No. 55		〃	30		19	120	6	1.2	
No. 50		〃	10	5	0	0	0.2	0.4	
No. 51		〃	10	5	0	0.6	0.2	0	
No. 52		〃	30	10	0	3.5	0	0	
No. 53		〃	30	10	0	0	0	0	
No. 65	牛 型	100×10 ⁷	5		0	0	0	0	
No. 66		〃	5		0	0	0	0	
No. 9		84×10 ⁷	10		0	0	0	0	
No. 10		〃	10		0	0.2	0	0	
No. 69		110×10 ⁷	30		12	85	4	0.7	
No. 70		〃	30		18	120	3.5	0.5	
No. 67		〃	10	5	0	0.2	0	0	
No. 68		〃	10	5	0	0.2	0.2	0	
No. 71		〃	30	10	0	0	0	0	
No. 72		〃	30	10	0	0	0	0	
No. 81	B C G	70×10 ⁷	5		0.6	0.6	0.2	0	
No. 82		〃	5		0	0	0	0	
No. 4		40×10 ⁷	10		0	1.2	0	0	
No. 5		〃	10		0	6.8	0	0	
No. 83		70×10 ⁷	30		0	0	0	0	
No. 85		〃	30		0	0.2	0	0	
No. 13	B O K 赤	0	10		0	0	0	0	
No. 14		0	10		0	0	0	0	
No. 37		3×10 ⁷	10		0	0	0	0	
No. 39		〃	10		0	0	0	0	
No. 30	B O K 白	13×10 ⁷	10		0	0	0	0	
No. 31		〃	10		0	0	0	0	

殊に脾に於て最も多く、肺、肝は之に次いでいた。

ii) H_2 株接種群では感染5日目では集落の発生を見ず、10日目では接種菌液中の生菌数が少なかった為に集落の発生を見なかつた。30日目では脾に最も多く、肺、肝之に次ぎ、集落数は $H_{37}RV$ 株の場合と同様であつたが、静脈内接種群と比較するに遙かに少数であつた。

STM 治療群の5日間治療例では対照に比較して菌の減少は認められないが、10日間治療後10日間放置（感染後30日目）のものでは肺、肝、腎よりは集落を全く見ず対照群と著しい差を示していた。

iii) 牛型菌接種群では感染5日目では集落

の発生を全く見ず、10日目では10本の培地に1箇の集落を見たに過ぎなかつた。30日目では人型菌の場合と略々同数の集落を見た。

STM 治療群の5日間治療例では対照と比較して菌の減少は見ないが、30日目では全く集落を認めなかつた。

iv) BCG 接種群では感染5日目に僅かに肺、脾、肝より集落を見たが、10日目では肺、肝、腎よりは集落を見ず、脾より僅かに集落の発生を見た。30日目には肺、肝、腎よりは集落を見ず、脾よりは10本の培地に1箇の集落を見たに過ぎなかつた。

v) BOK 接種群ではいずれの臓器からも集落の発生は証明出来なかつた。

第3章 総括及び考按

海狸に於ける実験的結核症に対する早期治療開始の好適時期を知らんとして、人型結核菌 $H_{37}RV$ 及び H_2 株、牛型菌、BCG、BOK を用い之を夫々静脈内或いは皮下に接種して感染後5日、10日、30日目に剖検し、治療群として感染後5日目より5日間、或いは10日目より10日間 STM を注射し、夫々感染後10日目及び30日目に剖検して次の所見を得た。

1. $H_{37}RV$ 株接種群

「ツベルクリン」反応は感染後8日目には疑陽性60%、陽性20%で18日目には全例陽性となつた。

臓器内結核菌定量培養の結果、静脈内接種群では感染後5日目に既に多数の菌集落を認め、30日目には培地一面に集落をみたが、皮下接種群では感染5日目では殆ど集落を見ず、日数と共に増加したが静脈内接種の場合より格段と少数であつた。両者共に集落は脾に最も多く、肺、肝之に次ぐ。

剖検時肉眼的所見：静脈内接種群は皮下接種群より病変度が強かつた。静脈内接種によれば感染5日目に既に肺臓に中等度の結節形成を認めたが、皮下接種では少数であつた。10日目迄の所見では脾、肝、腎には病変を認めなかつた

が、30日目には脾及び肝に結節形成を認めた。

2. H_2 株接種群「ツベルクリン」反応陽転の時期は $H_{37}RV$ 株の場合と同様であつた。

対照群の臓器内結核菌定量培養成績及び剖検時肉眼的所見は $H_{37}RV$ 株の場合と同様であつた。

$H_{37}RV$ 及び H_2 株共に感染10日目の臓器培養に集落数が著しく少なかったのは、接種菌浮游液の生菌数の差によるものであつて、小川等¹⁶⁾も接種菌量の多いものほど臓器定量培養による集落数の多いことを立証している。

3. 牛型菌接種群

「ツベルクリン」反応陽転の時期は人型菌の場合より僅かに早く、感染8日目には疑陽性50%、陽性31.2%であつて18日目には全例陽性となつた。

接種菌液の生菌数は人型菌の場合より多数であつたが、臓器定量培養及び肉眼的所見共に人型菌接種群よりは軽度であつた。これは両者の毒力の差によるものであろう。静脈内接種群の各臓器定量培養の結果は皮下接種群より遙かに多数の集落を得たが、剖検の肉眼的所見では大差を認めなかつた。しかし脾臓では静脈内接種群の方が重量容積共に皮下接種群より増加して

いた。

4. BCG 接種群

「ツベルクリン」反応は他の菌株群より早期に陽性を示し、感染8日目にして疑陽性62.5%陽性37.5%であつた。この関係は病理組織学的所見とも一致しており、第II編に於て論述せんとするところであるが、他の菌株群では未だ感染5日目には結核結節中に類上皮細胞の出現を見ないが、BCG 接種群では5日目に既に類上皮細胞の出現を見て結核結節の形態を備えており、「ツベルクリン」反応成績と一致するものがあつて興味ある事と考える。

剖検時肉眼的所見は臓器定量培養成績と対蹠的で、静脈内接種群では感染5日目に集落数が最も多かつたにも拘らず臓器の病変度は肺臓に僅かの結節形成を認むるに過ぎず、30日目には集落数が著しく減少したにも拘らず所属淋巴腺、脾、肺に強い病変を示していた。即ち病変に先行して増菌し、病変に先行して菌は減少しており小川等¹⁶⁾の実験も之を裏書きしている。皮下接種群ではいずれも病変は軽微で日数との相関関係は認め難い。

臓器定量培養の結果は静脈内接種群では感染5日目が最高で漸次日数と共に減少を示し、皮下接種群では前者程に著しい差異が認められなかつた。

5. BOK 接種群

BOK赤色株培養33日のものでは接種菌液より生菌を証明出来なかつたが、吉田¹⁷⁾はWarburg検圧法によるBOK呼吸量の測定を行い、BOKは呼吸係数の変動が極めて著明で培養2日にして最高値を示し、培養28日では呼吸係数は殆ど零に近い値を示している。

「ツベルクリン」反応陽転の時期は他の菌株群より遅れ、感染8日目では疑陽性30%で陽性は無く、臓器肉眼的所見では肺臓に水滴様或いは赤色点状結節を認めたが、臓器定量培養では全例とも陰性であつた。

栗津¹⁸⁾はBOKは酸及びアルカリに極めて抵抗性の弱い事を述べているが、以上の実験で臓器定量培養で一例も集落を見なかつた理由として、定量培養の際1%苛性曹達にて臓器を処理せる為BOKはアルカリの作用を受け死滅せる為とも思われる。

6. STM 治療群

STM 5日間治療群では対照に比して差異が認められないが、STM 10日間治療群では著しく菌の減少が見られ、臓器及び淋巴腺の肉眼的病変も著明な抑制及び好転が見られた。

この関係を「ツ」反応陽転の時期と対比すると興味が深い。即ちSTM 5日間治療群（感染後5日目より5日間治療、感染後10日剖検）では個体は未だ充分なるアレルギーを獲得しておらず、この時期に短期間の化学療法を行つても効果は殆ど見る事が出来ない。

しかしSTM 10日間治療群（感染後10日目より10日間治療後10日放置、感染後30日目剖検）では「ツ」反応は全例陽転し、高度なる抵抗性を獲得した時期であり、この時期に化学療法を行えば著明に菌の減少及び臓器、淋巴腺の病変の改善が見られる。

W. Steenken, Philip C. Pratt⁵⁾は海狸の実験的結核症の早期にはSTM 治療によつて影響される事なく、アレルギーの発現以前のSTM 治療では病変は進行すると述べている。他面H. Grün 及び W. Klinner⁶⁾はこの関係を説明して、侵入した結核菌は各臓器に於て貪喰細胞により貪喰せられ、夫々の細胞内で増菌し、この時期に化学療法を行つても化学療法剤は容易に細胞の原形質内に侵入し得ず、結核菌に作用しないと説明している。Woodruff 及び Kelly¹⁸⁾はこの最初の1~2週間を“the period of freely growing bacilli”と名づけ、M. I. Smith⁹⁾等もこの時期に化学療法を行つても何等の効果も示さないと述べており、私の実験もまた之と一致した成績であつた。

第4章 結 論

人型結核菌 H₃₇RV 及び H₂ 株, 牛型菌, BCG, BOK を用い之を夫々海猿の静脈内或いは皮下に接種して, 感染後5日, 10日, 30日目に剖検し, 治療群として感染後5日目より5日間, 或いは10日目より10日間 STM を注射し, 夫々感染後10日目及び30日目に剖検して次の結果を得た.

1. 「ツ」反応は BCG 接種群が最も早く陽性転化し, 次いで牛型菌, 人型菌, BOK の順であつた.

2. 剖検時肉眼的所見に於て静脈内接種群は皮下接種群より病変度が強く現れ, 病変は肺臓に最も強く, 脾, 肝之に次ぐ.

3. 臓器定量培養に於ても各菌株とも感染5日目には静脈内接種群は皮下接種群より脾, 肺, 肝の各臓器から多くの落集を証明し, 感染10日目, 30日目にもこの関係は同様であつた.

4. BCG 接種群は感染後5日目に静脈内接種群では各臓器より多数の菌集落を証明したが, それより漸次日数と共に減少を示し, 肉眼的病変度はその反対に漸次増強を示した.

5. STM 治療群の感染後5日目より5日間治療せる例では, 臓器定量培養及び肉眼的所見とも STM の効果は認め難く, 感染後10日目より10日間治療し10日間放置後剖検せる場合には STM の効果が著明に認められた.

文

- 1) Baumgarten : Z. Kin. Med., 9, 245, (1885).
Dtsch. Arch. Klin. Med., 73, 464, (1902).
- 2) Krause, A. K. : Am. Rev. Tuberc., 4, 135, (1920-1921).
- 3) Krause, A. K. : Am. Rev. Tuberc., 14, 211, (1926).
- 4) Birkhaug, K. : Acta tuberc. Scandinav., 11, 25, (1937).
- 5) Herxheimer : Beitr. path. Anat., 33, 363, (1903)
- 6) H. Grun, W. Klinner : Virch. Arch. path. Anat. physiol., 3, 322, (1952).
- 7) 小野寺剛 : 北海道医学雑誌, 第21年第1号, (昭和18年).
- 8) W. Steenken, Jr. and Philip C. Pratt : Am. Rev. Tub., 59, No.6, 664, (1949).
- 9) M. I. Smith : Am. Rev. Tub. July., 112, (1948).
- 10) M. Clark

献

- Silverthorne, Gertunde Silverman : Am. Rev. Tub. April., 525, (1950).
- 11) Baggenstoss, A. H., Feldman, W. H., Hinshaw, H. C. : Am. Rev. Tub., 55, 54, (1947).
- 12) 岩崎龍郎 : 結進, 第1号, 24, (昭和28年).
- 13) 栗津喜久夫 : 昭和26, 27, 28年, 日本細菌学会に発表.
- 14) 小川辰次 : 結核菌検索の基礎と応用.
- 15) 黒田収 : 日本医師会雑誌, 第28巻, 6, (昭和27年).
- 16) 小川等 : 結核, 第25巻, 12, 25, (昭和25年).
- 17) 吉田清 : 金大結核研究所年報, 第10年下巻, 120, (昭和27年).
- 18) Woodruff, C. E., Kelly, R. G. : Am. Rev. Tuberc., 42, 782, (1940).